



TITLE:

C型肝炎モデルの解析(第3回生物数学の理論とその応用)

AUTHOR(S):

磯野, 州

CITATION:

磯野, 州. C型肝炎モデルの解析(第3回生物数学の理論とその応用). 数理解析研究所講究録 2007, 1551: 23-28

ISSUE DATE:

2007-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/80900>

RIGHT:

C型肝炎モデルの解析

東京大学大学院数理科学研究科 磯野 州 (Shu Isono)
Graduate School of Mathematical Sciences,
Tokyo University

1 肝臓, C型肝炎について

ウイルス性肝炎には A 型, B 型, C 型, D 型, E 型が知られているが, この中で今回は特に C 型肝炎 (The hepatitis C) に注目する. C 型肝炎を引き起こすウイルスのことを C 型肝炎ウイルス (The hepatitis C virus: HCV) という. HCV に感染すると, 無症候期 (asymptomatic stage), 急性期 (acute stage), 慢性期 (chronic stage) を経て肝硬変 (cirrhosis hepatis) になり, 最終的には肝臓がん (liver cancer) に発展する.

HCV の主な感染経路は血液を介するもので, 感染経路は輸血や血液製剤が主だったが, 先進国では, 供給血液から HCV 抗体をスクリーニングできるようになってからはほとんどなくなった. 現在の主な感染経路としては先進国, 途上国にかかわらず, 医療従事者の針刺し事故, 入れ墨, 覚醒剤静脈注射の回し打ちなどがある. 母子感染はほとんどなく, 性行為による感染もごくわずかである. 通常的生活で感染することはない.

C 型肝炎の主な症状には, 全身倦怠感, 食欲不振, 悪心, 嘔吐, クモ状血管腫, 手掌紅斑, 黄疸などがある. 厄介なことに, C 型肝炎は初期症状が出ない場合も多く, 慢性肝炎になっても症状が現れないことがある. そのため, C 型肝炎は状況が悪くなるまで放置されやすい.

ここで, C 型肝炎の病期 (急性期, 慢性期) について考える. 急性とは日単位で病状が変化するものを意味することが多く, これに対して慢性は月単位, 年単位での変化を意味する. 通常は, 急性期は症状が顕著に現れ, 悪化が急速に進む (劇症化することもある) 期間のことを言い, 慢性期は感染から 6 ヶ月経過しても治らず症状が継続し, しかし症状は比較的軽めで, 徐々に悪化が進む期間のことを言うが, C 型肝炎は急性期でも症状は軽く, 慢性化した後に感染に気づく場合がほとんどである. したがって, C 型肝炎における急性期とは, ただ単に感染から 6 ヶ月経過するまでの感染

初期のことを指しているにすぎない。

C型肝炎の治療にはインターフェロンを用いたものがもっとも有効とされている。肝炎にかかってからの期間が短く、ウイルスの量が少ない人ほど効果がある。逆に、慢性化し病期が進んでしまった場合には肝庇護療法により進行を抑えるしか方法はない。また、C型肝炎ウイルスの遺伝子はRNAで出来ていて、変異しやすいので、いまだにワクチンは存在しない。

2 本研究の主旨

本研究では、C型肝炎の人口内の伝播を数理モデルで記述し、定常状態の存在や安定性について議論する。モデルの構築においてはM. Martcheva, C. Castillo-Chavez(2003)[1]を参照した。

3 本研究で扱うモデルとその規格化

本研究で扱う数理モデルは[1]のモデルをより一般化したものであると言える。微分方程式モデルを考えるために、記号などを定義する。 t を時間、 θ を急性期から慢性期に移行してからの経過時間(持続時間)とする。 $S = S(t)$ を時刻 t における感受性人口密度、 $I = I(t)$ を時刻 t における急性人口密度、 $v(\theta, t)$ を時刻 t , 持続時間 θ における慢性人口密度とし、いずれも連続微分可能な関数(さらに、 $v_\theta \in L_1$ と仮定しておく。)とする。 $N = N(t)$ を総人口(感受性、急性、慢性各人口の時刻 t における総和) b を出生率、 μ を感受性人口及び急性人口の死亡率、 ν は慢性人口の死亡率とする($\nu > \mu$ と仮定する。). γ を急性患者との接触に関する感染率、 $\delta(\theta)$ を持続時間 θ の慢性患者との接触に関する感染率とし、 $\delta(\theta)$ は有界連続関数とする。 $\alpha(\theta)$ を持続時間 θ の慢性人口から感受性人口へと移行する率(回復率)とし、有界連続関数とする。 k を急性人口から慢性人口へと移行する率とする。また、任意の関数 $g(\theta, t)$ に対して、

$$D_g(t) = \int_0^\infty \delta(\theta)g(\theta, t)d\theta, \quad A_g(t) = \int_0^\infty \alpha(\theta)g(\theta, t)d\theta$$

とする。また、 $b + k > \nu - \mu$ と仮定する。この仮定は、出生率 b と急性期から慢性期への移行率 k の和は、慢性患者の死亡率 ν と感受性者及び急性患者の死亡率 μ の差より大きいというもので、C型肝炎においては k が比

較的大きい値となることを考えると、生物学的に自然な仮定である。さて、以下の微分方程式モデルを考えよう。

$$\begin{cases} S' = bN - \gamma I \frac{S}{N} - \frac{S}{N} D_v(t) - \mu S + A_v(t) \\ I' = \gamma I \frac{S}{N} + \frac{S}{N} D_v(t) - (\mu + k)I \\ v_t + v_\theta = -(\nu + \alpha(\theta))v(\theta, t) \\ v(0, t) = kI \end{cases} \quad (1)$$

モデルを規格化しよう。 $s = \frac{S}{N}, i = \frac{I}{N}, u(\theta, t) = \frac{v(\theta, t)}{N}$ とおくと、(1) は、

$$\begin{cases} s' + s\{(b - \mu) - (\nu - \mu) \int_0^\infty u(\theta, t) d\theta\} = b - \gamma is - s D_u(t) - \mu s + A_u(t) \\ i' + i\{(b - \mu) - (\nu - \mu) \int_0^\infty u(\theta, t) d\theta\} = \gamma is + s D_u(t) - (\mu + k)i \\ u_t + u_\theta + u(\theta, t)\{(b - \mu) - (\nu - \mu) \int_0^\infty u(\theta, t) d\theta\} = -(\nu + \alpha(\theta))u(\theta, t) \\ u(0, t) = ki \end{cases} \quad (2)$$

と規格化される。さらに $N = S + I + \int_0^\infty v(\theta) d\theta$ であるから、

$$s + i + \int_0^\infty u(\theta, t) d\theta = 1 \quad (3)$$

が成立する。(解の存在は、積分方程式の形にして縮小写像原理を用いることにより示せる。) 以下ではこのシステムの解析をしていくことにする。

4 平衡点の存在とその安定性解析

(2), (3) から平衡点を求める。定常解を $(s, i, u(\cdot)) = (s^*, i^*, u^*(\cdot))$ とし、 $s' = 0, i' = 0, u_t = 0$ とすると、平衡点 $(s^*, i^*, u^*(\cdot)) = (1, 0, 0)$ が導かれる。これは感受性人口のみが存在する(感染症の存在しない)自明な平衡点であるので、Disease Free Steady State (DFSS) と呼ぶことにする。

これに対して、感染者が定常的に一定割合で存在することを意味する非自明な平衡点である Endemic Steady State (ESS) も存在する可能性があるが、これについては後述する。ここで

$$R_0 = \frac{\gamma + \int_0^\infty k\delta(\theta)e^{-(b+\nu-\mu)\theta}\Gamma(\theta)d\theta}{b+k}$$

とおくと、この R_0 を用いて以下の定理が成り立つ。(但し、 $\Gamma(\theta) = e^{-\int_0^\theta \alpha(\tau)d\tau}$ とした。これは、持続時間 θ における、慢性状態に滞在する確率を表して

いる.)

Theorem1. モデル (2) の自明平衡点 (DFSS) について,

$$R_0 < 1 \implies \text{DFSS は局所漸近安定}$$

$$R_0 > 1 \implies \text{DFSS は不安定}$$

が成立する.

また, R_0^* を

$$R_0^* = \frac{\gamma + \int_0^\infty k\delta(\theta)e^{-b\theta}\Gamma(\theta)d\theta}{b + k - (\nu - \mu)}$$

と定義する ($R_0 < R_0^*$ であることが容易に示せる.) と, この R_0^* を用いて以下の定理が成り立つ.

Theorem2. モデル (2) の自明平衡点 (DFSS) について,

$$R_0^* < 1 \implies \text{DFSS は大域漸近安定}$$

が成立する.

上記の定理は Fatou の補題を用いて微分方程式を不等式評価していくことにより示せる. 続いて ESS の存在条件について議論する. 以下を満たす ESS が存在する可能性がある.

$$s^* = \frac{\lambda + \mu + k}{\gamma + \int_0^\infty k\delta(\theta)e^{-(\lambda+\nu)\theta}\Gamma(\theta)d\theta}$$

$$i^* = \frac{b - \mu - \lambda}{(\nu - \mu) \int_0^\infty ke^{-(\lambda+\nu)\theta}\Gamma(\theta)d\theta},$$

$$\int_0^\infty u^*(\theta)d\theta = \frac{b - \mu - \lambda}{\nu - \mu}$$

但し,

$$\lambda = (b - \mu) - (\nu - \mu) \int_0^\infty u^*(\theta)d\theta$$

とおく. (これは ESS における人口の成長率を表す.) 特性方程式

$$\frac{\lambda + \mu + k}{\gamma + \int_0^\infty k\delta(\theta)e^{-(\lambda+\nu)\theta}\Gamma(\theta)d\theta} + \frac{b - \mu - \lambda}{(\nu - \mu) \int_0^\infty ke^{-(\lambda+\nu)\theta}\Gamma(\theta)d\theta} + \frac{b - \mu - \lambda}{\nu - \mu} = 1$$

の解 λ^* が区間 $(-(\mu+k), b-\mu)$ 内に存在すればそれに対応する ESS が存在するということがわかる. 定理としてまとめると以下ようになる.

Theorem3.

- (i) $1 < R_0 < R_0^*$ のとき, ESS は少なくとも 1 つ存在する.
- (ii) $R_0 < R_0^* < 1$ のとき, ESS は存在しない.

5 後退分岐と ESS の局所安定性

$R_0 < 1 < R_0^*$ のとき, 後退分岐が起こる可能性がある. つまり $R_0 < 1$ にもかかわらず ESS が存在するかもしれない. その条件を導くために感染率 γ , $\delta(\theta)$ は同じパラメータに依存すると仮定しよう. つまり, ある感染率の水準 $\tilde{\gamma}$, $\tilde{\delta}(\theta)$ が存在して, $\gamma = \varepsilon \tilde{\gamma}$, $\delta(\theta) = \varepsilon \tilde{\delta}(\theta)$ と書けているとする. またこの水準に対して

$$\frac{\tilde{\gamma} + \int_0^\infty k \tilde{\delta}(\theta) e^{-(b+\nu-\mu)\theta} \Gamma(\theta) d\theta}{b+k} = 1$$

となっているものとする. この ε を用いることにより, 陰関数定理から以下の定理が導かれる.

Theorem4.

$$\frac{1}{b+k} \left(1 + \int_0^\infty k \tilde{\delta}(\theta) \theta e^{-(b+\nu-\mu)\theta} \Gamma(\theta) d\theta \right) > \frac{1}{\nu-\mu} \left(1 + \frac{1}{\int_0^\infty k e^{-(b+\nu-\mu)\theta} \Gamma(\theta) d\theta} \right)$$

が成り立つならば, $R_0 < 1 < R_0^*$ でありかつ, $|R_0 - 1|$ が十分小さければ, ESS が少なくとも 1 つ存在する.

後退分岐が起こるための条件と陰関数定理を用いて, ESS の局所安定性を見ることができる.

Theorem5.

- (i) $1 < \varepsilon$ のとき, ESS は局所漸近安定.
- (ii) $\varepsilon < 1$ のとき, ESS は不安定.

R_0 が 1 の近傍の値であるという条件のもとで, ε を R_0 と読み替えても本質は同じである. 上の定理の (ii) は, もし後退分岐が起こるならば, $R_0 < 1$ の部分に対応する ESS は不安定であることを示している.

6 解析結果の相違と今後の課題

[1] の論文のモデルは本研究のモデルにおける $\nu = \mu$ の特別な場合について扱っていると言える. 最後にその先行研究との結果の相違について簡単に述べておく. DFSS については, 唯一つ存在することや, 閾値 R_0 が 1 より大きい小さいかによる局所的な安定性の変化については, 先行研究と同じような結果を得ることができた (Theorem1.). しかし, 大域的な安定性については先行研究は R_0 のみで議論できていたが, 本研究では, 新たなパラメータ (R_0^*) を用いざるをえなかった (Theorem2.). ESS に関しては, 先行研究においては唯一性が示されているのに対して, 少なくとも一つ存在することが言えたのみであり, その個数に関しては不明のままである (Theorem3.). また, 先行研究では前進分岐しか起こらなかったのに対して, 本研究では後退分岐が起こる可能性があるということは最も顕著な違いであるといえる (Theorem4.).

今後の興味ある課題としては, 「ESS の個数を特定できるか.», 「慢性人口の死亡率 ν を θ に依存させるとどうなるか.」が挙げられる. 特に後者は, C 型肝炎の病期 (特に慢性期) は非常に長いので, δ と同じく, ν も慢性状態持続時間 θ に依存させた方がより現実的であるので是非挑戦してみたい課題である.

参考文献

- [1] Maia Martcheva, Carlos Castillo-Chavez, Diseases with chronic stage in a population with varying size, *Math. Biosci.* 182 (2003):1-25.
- [2] 稲葉寿, 「数理人口学」, 東京大学出版会, 2002.
- [3] Hisashi Inaba, Hisashi Sekine, A mathematical model for Chagas disease with infection-age-dependent infectivity, *Math. Biosci.* 190 (2004):39-69.